

2/5/1  
 DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
 (c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0006970956

WPI ACC NO: 1994-118124/199414  
 Related WPI Acc No: 1994-093314

XRAM Acc No: C1994-054613

**Use of phosphodiesterase IV inhibitor, esp. rolipram - as smooth muscle relaxant in urogenital and gastrointestinal disorders, e.g. kidney, ureter and gall stones, and as diagnostic aid**

Patent Assignee: FORSSMANN W (FORS-I); FORSSMANN W G (FORS-I); SCHERING AG (SCHD)

Inventor: FORSSMANN W; MEYER M; SCHULZ-KNAPPE P; STIEF C; STROHMEYER T;  
 TAHER A

**Patent Family (9 patents, 19 countries)**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
WO 1994006423	A1	19940331	WO 1993DE892	A	19930914	199414 B
EP 660711	A1	19950705	EP 1993920652	A	19930914	199531 E
			WO 1993DE892	A	19930914	
→ JP 8501538	W	19960220	WO 1993DE892	A	19930914	199643 E
			JP 1994507696	A	19930914	
EP 660711	B1	19990331	EP 1993920652	A	19930914	199917 E
			WO 1993DE892	A	19930914	
US 5891904	A	19990406	US 1995403823	A	19950601	199921 E
			US 1997937590	A	19970929	
DE 59309490	G	19990506	DE 59309490	A	19930914	199924 E
			EP 1993920652	A	19930914	
			WO 1993DE892	A	19930914	
ES 2132254	T3	19990816	EP 1993920652	A	19930914	199939 E
US 6083483	A	20000704	WO 1993DE892	A	19930914	200036 E
			US 1995403823	A	19950601	
			US 1997937590	A	19970929	
			US 1999272759	A	19990319	
JP 3559282	B2	20040825	WO 1993DE892	A	19930914	200456 E
			JP 1994507696	A	19930914	

Priority Applications (no., kind, date): DE 4230755 A 19920914; DE 4324571 A 19930717

#### Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
WO 1994006423	A1	DE	21	0	
National Designated States,Original:	CA JP US				
Regional Designated States,Original:	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE				
EP 660711	A1	DE			PCT Application WO 1993DE892 Based on OPI patent WO 1994006423
JP 8501538	W	JA	19	0	PCT Application WO 1993DE892 Based on OPI patent WO 1994006423
EP 660711	B1	DE			PCT Application WO 1993DE892 Based on OPI patent WO 1994006423
Regional Designated States,Original:	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE				
US 5891904 1995403823	A	EN			Continuation of application US
DE 59309490	G	DE			Application EP 1993920652

			PCT Application WO 1993DE892
			Based on OPI patent EP 660711
			Based on OPI patent WO 1994006423
ES 2132254	T3	ES	Application EP 1993920652
US 6083483	A	EN	Based on OPI patent EP 660711
1993DE892			Continuation of application WO
1995403823			Continuation of application US
			Division of application US 1997937590
JP 3559282	B2	JA 8	Division of patent US 5891904
			PCT Application WO 1993DE892
			Previously issued patent JP 08501538
			Based on OPI patent WO 1994006423

**Alerting Abstract WO A1**

Motility and peristalsis of hollow organs of the urogenital and gastrointestinal tract is modulated by admin. of a phosphodiesterase IV inhibitor (I) or salt. Use of (I) as a diagnostic aid is also claimed. (I) is esp. racemic or optically active rolipram which is known from US 4193626 and WO 9206077. Other suitable cpds. (I) are: denbufylline; tibenelast; nitraquazone; etazolate; zardaverine; 4-((3-butoxy-4-methoxyphenyl)methyl))-2-imidazolidinone; 6-(3,6-dihydro-6-methyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-5-yl)-1-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,4-dimethylquinoline; N-hydroxy-5,6-dimethoxy-benzo(b)thiophene-2-carboximide; and 2-amino-6-methyl-4-propyl-(1,2,4)triazolo(1,5-a)pyrimidin-5(4H)-one.

**USE/ADVANTAGE** - (I) are used esp. to treat kidney, ureter and gall stones where, by virtue of their smooth muscle relaxant activity, they facilitate expulsion of the stones and thus prevent or alleviate associated colic. They may also be used to treat irritable colon and stomach cramps. Diagnosis of these conditions by X-ray, ultrasound and NMR is also improved when (I) are administered prior to, simultaneously with or after conventional contrast agents. Admin. can be by the oral, parenteral (e.g. i.v. or intraluminar), or topical (intraureteral) route using conventional formulations. Pref. formulations are solns., esp. aq. solns. and partic. isotonic solns., and suspensions. In contrast to known smooth muscle relaxants such as papaverine, (I) provide effective therapy without undesired side effects such as a fall in blood pressure and nausea.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-501538

(43)公表日 平成8年(1996)2月20日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I
A 6 1 K 45/00	A ED	8415-4C	
31/38		9454-4C	
31/40	A C V	9454-4C	
31/495		9454-4C	
31/505		9454-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-507696	(71)出願人	シェーリング アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 ベルリン (番地なし)
(86) (22)出願日	平成5年(1993)9月14日	(72)発明者	シュティーフ, クリストイアン ドイツ連邦共和国 D-30966 ヘンミン ゲン 1 レーメンブライテン 6
(85)翻訳文提出日	平成7年(1995)3月13日	(72)発明者	シュトローマイヤー, トルステン ドイツ連邦共和国 D-12161 ベルリン ジュートヴェストコルゾ 60ア-
(86)国際出願番号	PCT/DE 93/00892	(72)発明者	フォルスマン, ヴォルフスブルグ ドイツ連邦共和国 D-30175 ハノーバー 一 ブリュッヒャーシュトラーセ 5
(87)国際公開番号	WO 94/06423	(74)代理人	弁理士 矢野 敏雄 (外3名)
(87)国際公開日	平成6年(1994)3月31日		
(31)優先権主張番号	P 42 30 755.4		
(32)優先日	1992年9月14日		
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)		
(31)優先権主張番号	P 43 24 571.4		
(32)優先日	1993年7月17日		
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ ▲IV▼のインヒビターの新規使用

(57)【要約】

本発明は、泌尿生殖器系及び胃腸系の管腔臓器の運動機能及び蠕動の調節のためにホスホジエステラーゼ IVのインヒビターを使用することに関する。

**【特許請求の範囲】**

1. 泌尿生殖器系及び胃腸系の管腔臓器の運動機能及び蠕動を調節するための医薬品の製造のためのホスホジエステラーゼ IVのインヒビター又はその塩の使用。
  - 2. 腎石、尿石又は胆石を治療するための、請求項 1 記載の使用。
  - 3. 腎痛、尿管痛又は胆石痛を治療するための、請求項 2 記載の使用。
  - 4. ラセミ体又は光学的活性なロリプラムの、請求項 1 から 3 までに記載の使用。
  - 5. ホスホジエステラーゼ IVのインヒビター又はその塩の治療に有効な量を含有する、泌尿生殖器系及び胃腸系の管腔臓器の運動機能及び蠕動の調節のための医薬品。
  - 6. ホスホジエステラーゼ IVのインヒビター又はその塩の、診断用の助剤としての使用。

【発明の詳細な説明】

ホスホジエステラーゼ IVのインヒビターの新規使用

本発明は、泌尿生殖器系及び胃腸系の管腔臓器の運動機能及び蠕動を調節するための医薬品を製造するためにホスホジエステラーゼ IV (s PDE IV) のインヒビターを使用することに関し、並びにこれを泌尿生殖器系及び胃腸系の造影剤検査用の助剤として使用することに関する。

平滑筋細胞の弛緩 (Erschlaffung) のための生理学的情報伝達は、血液の伝達物質 (ホルモン) 又は神経の伝達物質 (神経伝達物質) により引き起こされる。この神経伝達物質は、平滑筋細胞の内部に、cAMP 及び cGMP の増加を引き起こし、その結果として弛緩が生じる。他方では、ホスホジエステラーゼ (PDE) により cAMP 及び cGMP が分解される。他方、PDE のインヒビターは、cAMP 及び cGMP の分解を減じ、このことは、細胞内部のこれらの分子の増加をもたらし、従って平滑筋細胞の弛緩をもたらす。このことは、例えばトルフィ、ウンデムによりトラックス 46、512、1991 (Torphy, Undem in Thorax 46, 512, 1991) に記載されている。

この公表及びチップス (TIPS) 12、19、1991 並びに Br. J. Pharmacol. 104,

471、1991 から更に種々のエステラーゼ亜群、特異性ホスホジエステラーゼ (sPDE) のなかの PDE の違いが公知である。その場合、異なる sPDE 5 種が識別され、これは、各器官及び器官系中に種々に分布し、細胞中の分布に応じて種々の強さの効力を有する。前記開示並びに J. Histochem. Cytochem. 35、72、1987、J. Urol. 139、1988 及び J. Pharmacol. Exp. Therap. 247、630、1988 中で、種々雑多な組織中での異なるイソ酵素の出現、特に尿管 (Harnleiter) 中での sPDE I の出現も議論されている。

アルトバイン及びジャコビ、ウロロギー、エンケ出版 (Altwein und Jacobi, Urologie, Enke Verlag) 、ストットガルト、1987 によれば、腎症痛又は尿管症痛は、国民病の特徴を有する。症痛の痛みは、輸尿障害並びに結石の自然排出

を妨げる局所的痙攣による腎臓内の圧力上昇により生じる。結石がはまつたままであることは、うっ血の恐れ及びそれに結び付いた重大な合併症を引き起こす。結石の患者の場合、薬剤を用いても自然排出が起らなければ、侵入性の処置（invasiven Vorgehen）をすることに決定すべきである。

現在、この疾病的治療は、鎮痛のための強作用性の鎮痛薬により対症的に行う。疼痛の原因を薬物治療することは、従来不可能であった。それというのも、隨

伴する非所望で、いっそう重い全身的副作用（血圧降下、恶心）が無い、平滑筋を弛緩する物質は公知でないからである。

従って、本発明の課題は、泌尿生殖器系及び胃腸系の管腔臓器の運動機能及び蠕動の調節のための、副作用を引き起こさない、高作用の特異性治療薬を提供することである。意想外にも、sPDE IVのインヒビターにより、泌尿生殖器系及び胃腸系の管腔臓器の運動機能及び蠕動の調節が影響されることが判明した。このイソ酵素の適切な阻害は、平滑筋に作用して弛緩させ、かつ平滑筋の弛緩が望ましい泌尿生殖器系及び胃腸系の疾病的治療、例えば腎疾患及び尿管疾患の治療、胆道の疾患又は胃腸系の障害、例えば結腸の刺激性障害又は胃痙攣の治療を可能にする。例えば、このイソ酵素の適切な阻害は、部分的又は完全に閉塞された尿管の緊張及び蠕動に作用して弛緩させる。尿管の弛緩により、結石排出が助成かつ促進され、疼痛の治療を可能にすることができます。平滑筋への弛緩作用に基づき、慣用の造影剤と組み合わせたsPDE IVのインヒビターは、前記疾病的診断を改良するために使用することができます。sPDE IVのインヒビターの投薬は、レントゲン、超音波一又はNMR一造影剤の投与の直前、直後又は同時にを行うことができる。

従って、本発明の対象は、泌尿生殖器系及び胃腸系の管腔臓器の運動機能及び蠕動の調節のための医薬品

を製造するためにsPDE IVの特異性インヒビターを使用すること、前記課題のためのsPDE IVーインヒビター含有医薬品並びに診断剤の場合の助剤としてのその使用である。

s P D E IVの有利なインヒビターは、例えば：

- 1) 1, 3-ジブチル-3, 7-ジヒドロ-7-(2-オキソプロピル)-1H-ブリノン-2, 6-ジオン(デンブフィリン(Denbufylline, BRL 30892))；
- 2) 4-[3-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル)メチル]-2-イミダゾリジノン(RO 20-1724)；
- 3) 4-[3-(シクロヘンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリジノン(ロリプラム(Rolipram, ZK 62711))；
- 4) 5, 6-ジエトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(チベネラスト(Tibenelast, LY 186655))；
- 5) 3-エチル-1-(3-ニトロフェニル)-2, 4-(1H, 3H)-チナゾリネジオン(ニトラクアゾン(Nitraquazone, TVX 2706))；
- 6) 6-(3, 6-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-2H-1, 3, 4-チアジアジン-5-イル)-1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4, 4-ジメチルキノリン(EMD 54622)；
  
- 7) 1-エチル-4-[(1-メチルエチリデン)ヒドラジノ]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(エタゾレート(Etazoleate))；
- 8) N-ヒドロキシ-5, 6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシミダミド(Org 30029)；
- 9) 2-アミノ-6-メチル-4-ブロピル-(1, 2, 4)トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5(4H)-オノン(ICI 63197)又は
- 10) 6-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]-3(2H)-ピリダジノン(ツアルダフエリン(Zardaverine))並びにこれらの薬理学的認容性の塩である。

これらの化合物は、例えば気道の疾病的場合の炎症抑制のために、又は中枢神経系の疾病の際に有効であることが公知である。

有利な s P D E I V-インヒビターとしては、ラセミ体又は光学的活性なロリプラムが該当し、その製造は米国特許第4 1 9 3 6 2 6号明細書又はWO 92

／06077により行うことができる。

特異性インヒビター、例えばs P D E I V-インヒビター、ロリプラムの最小の配量、 $10^{-7}$ モル／1（図4）の配量を適用して、既に、尿管は弛緩し、その際、他の器官、特に血管には前記の効果は観察され

ない。このことは、試験管内で、人間の尿管一細片で示された。

生きている動物（アナウサギ）での検査は、同じ結果をもたらした。ここでも、s P D E I V-インヒビター、例えばロリプラムの静脈内投与により、尿管は拡張され、その際、血圧降下のような副作用は生じなかった。

これとは反対に、非特異性P D E-阻害剤、パパベリン（Papaverin）の投与は、著しい循環副作用をもたらす。

検査結果は、特異性ホスホジエステラーゼ-IV-インヒビター及び特にラセミ体又は光学的活性なロリプラムが泌尿生殖器系及び胃腸系の運動機能及び蠕動の調節のために使用できることを示す。平滑筋組織の弛緩により、例えば、結石の排出は容易になり、かつ疝痛は阻止される。例えば尿管の弛緩により腎石及び尿管結石の排出を促進し、かつ容易にするために、これらを使用でき、並びに疝痛を阻止するか又は終わらせることができる。

医薬品の製造のために、慣用の助剤、担持剤及び添加物の他に、s P D E IV のインヒビター又はその塩の有効用量が前記適応症で使用される

薬学的認容性の塩は、慣用法で、塩基と無機又は有機酸との中和により得られる。無機酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸がこれに該当し

有機酸としては、例えば、カルボン酸、スルホ酸又はスルホン酸、例えば酢酸、酒石酸、乳酸、プロピオン酸、グリコール酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、タンニン酸、コハク酸、アルギン酸、安息香酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、クエン酸、リンゴ酸、サリチル酸、3-アミノサリチル酸、アスコルビン酸、エンボン酸（Embonsaeure）、ニコチン酸、イソニコチン酸、ショウ酸、アミノ酸、メタンスルホン酸、エタンス

ルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸又はナフタリン-2-スルホン酸がこれに該当する。

作用物質の配量は、投薬法、患者の年齢、体重、治療すべき疾病の種類及び重さ及び類似因子に応じて変化しうる。

1日の用量は、1度に投与すべき単位用量として投与するか、又は1日の服薬量を2回以上にわけて投与することができ、かつ一般に、各々の化合物について有効用量として公知である用量に相応する。

ロリプラムの1日当たりの総用量は、通常、1人当たり0.001～10mg、有利に0.01～5mgである。（一）ロリプラムを作用物質として投与する場合は、1日当たりの用量は、有利に0.001～5mgである。しかしながら、数日間にわたる点滴によ

り、総用量は、必要とあれば、注目に値するほど高くすることができる。適用形としては、経口、静脈内、管腔内調合物がこれに該当する。後者は、特に、溶液及び腸管外適用にも使用できるような調合物である。

腸管外適用のための調合物は、独立した適用単位形、例えばアンプル又は小瓶で存在しうる。作用物質の溶液、有利には水溶液、特に等張液を使用するのが有利であるが、懸濁液を使用するのも有利である。この注射液形は、完成薬剤として用だてることができるか又は使用直前に初めて作用化合物、例えば凍結乾燥物を場合により他の固体担持剤、所望の溶解剤又は懸濁剤と混合することにより調合することができる。

慣用のガーレン式調合形、例えば錠剤、糖衣錠、カプセル、散薬、顆粒、水性又は油性懸濁液、シロップ、ジュース又は滴剤が、経口使用される。

固体の医薬形は、不活性助剤及び担持剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、乳糖、デンプン、マンニット、アルギン酸塩、ゼラチン、グアーゴム（Guar-gummi）、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸アルミニウム、メチルセルロース、タルク、高分散性ケイ酸、シリコーン油、高分子脂肪酸（例えばステアリン酸）、ゼラチン、寒天又は植物性又は動物性脂肪

及び油、固体高分子ポリマー（例えばポリエチレングリコール）を含有してよく；経口適用に好適な調合物は、所望の場合には、付加的

に、調味料及び／又は甘味剤を含有してよい。

液体医薬形は、殺菌できかつ／又は場合により助剤、例えば保存剤、安定剤、湿润剤、浸透剤、乳化剤、拡張剤（Spreitmittel）、溶解媒介物、浸透圧の調整のため又は緩衝のための塩及び／又は粘度調整剤を含有することができる。

このような添加物は、例えば酒石酸塩一及びクエン酸塩一緩衝剤、エタノール、錯化剤（例えばエチレンジアミン一トトラ酢酸及びその無害の塩）である。粘度調整のために、高分子ポリマー、例えば液体ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デキストラン又はゼラチンがこれに該当する。固体担持剤は、例えばデンプン、乳糖、マンニット、メチルセルロース、タルク、高分散性ケイ酸、高分子脂肪酸（例えばステアリン酸）、ゼラチン、寒天、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、動物性及び植物性脂肪、固体高分子ポリマー（例えばポリエチレングリコール）である。

腸管外又は局所的（この場合は、尿管内の）使用のための油状懸濁液は、植物合成油又は半合成油、例えば脂肪酸鎖中に各々C-原子8～22個を有する液体脂肪酸エステル、例えばC-原子1～6個を有する1～3価アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール又はこれらの異性体、グリコール又はグリセロールでエステル化

されたパルミチン酸、ラウリン酸、トリデシル酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキン酸、ミリスチン酸、ベヘン酸、ペンタデシル酸、リノール酸、エライシン酸、ブラシジン酸（Brasidinsaeure）、エルカ酸又はオレイン酸であってよい。このような脂肪酸エステルは、例えば市販のミグリオール、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、イソプロピルステアレート、PEG 6-カプリン酸、飽和脂肪アルコールのカプリル／カプリン酸エステル、ポリオキシエチレングリセロールトリオレエート、オレイン酸エチル、ロウ状の脂肪酸エステル、例えば合成アヒル尾腺脂肪、ヤシ油酸一イソプロピルエステル、オレ

イン酸オレイルエステル、オレイン酸デシルエステル、乳酸エチルエステル、ジブチルフタレート、アジピン酸ジイソプロピルエステル、ポリオールー脂肪酸エステル等々である。種々の粘度のシリコーン油又は脂肪アルコール、例えばイソトリデキシルアルコール、2-オクチルドデカノール、セチルステアリルーアルコール又はオレイルアルコール、脂肪酸、例えばオレイン酸も好適である。更に、植物油、例えばヒマシ油、ヘントウ油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、落花生油又は大豆油を使用することができる。前記物質は、更に、拡延剤の特性を有し、即ち、皮膚上に特に良好に分布する。

溶剤、ゲル形成剤及び溶解媒介物としては、水又は

水と混じりうる溶剤がこれに該当する。例えばアルコール、例えばエタノール又はイソプロピルアルコール、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール、ポリエチレングリコール、フタレート、アジペート、プロピレングリコール、グリセリン、ジー又はトリプロピレングリコール、ワックス、メチルセルソルブ、セルソルブ、エステル、モルホリン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン等々が好適である。

フィルム形成剤として、セルロースエーテル、例えばヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース又は可溶性デンプンを使用でき、これらは、水にも有機溶剤にも溶解もしくは膨潤でき、かつ乾燥後に一種のフィルムを形成する。

ゲルー及びフィルム形成剤の間の混合形も全く可能である。ここでは、特にイオン性巨大分子、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸及びこれらの塩、ナトリウムアミロペクチンセミグリコート、アルギン酸又はナトリウム塩としてのプロピレングリコールアルギネート、アラビアゴム、キサンテン-ゴム、グアーゴム又はカラギーナン (Carrageenan) が使用される。

他の処方物助剤としては、グリセリン、種々の粘度のパラフィン、トリエタノールアミン、コラーゲン、アラントイン、ノバントソール酸 (Novantisolsaeure) 、

香油を使用することができる。

界面活性剤、乳化剤又は湿潤剤、例えばNa-ラウリルスルフェート、脂肪アルコールエーテルスルフェート、ジ-Na-N-ラウリル- $\beta$ -イミノジプロピオネート、ポリオキシエチル化ヒマシ油又はソルビタン-モノオレエート、ソルビタン-モノステアレート、セチルアルコール、レシチン、グリセリンモノステアレート、ポリオキシエチレンステアレート、アルキルフェノールポリグリコールエーテル、セチルトリメチルアンモニウムクロリド又はモノ-/ジアルキルポリグリコールエーテル-オルトリントン酸-モノエタノールアミン塩の使用も、処方のためには、必要でありうる。

乳液の安定のための安定剤、例えばモンモリロン石又はコロイド状ケイ酸又は活性物質の分解を阻止するための、例えば酸化防止剤、例えばトコフェロール又はブチルヒドロキシアニソール又は保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エステルを、所望の処方物の調合のために場合によっては必要でありうる。

浸透の促進のために、尿管内処方物は、有利に、非常に認容性の有機溶剤、例えばエタノール、メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、オレイルアルコール、オクタノール、リノール酸、トリアセチン、プロピレングリコール、グリセリン、ソルケタール(Solketal)又はジメチルスルホキシドを含有する。

製剤の製造、充填及び密封は、慣用の抗微生物及び無菌条件下で行う。局所もしくは経皮使用についても、取扱の軽減のために、腸管外の形の場合のようにここでも、場合により安定性の理由から、作用物質の独立したパッキングもしくはこれらと場合により固体担持剤及び必要な溶剤等々との、凍結乾燥物としての組み合わせにより、できるだけ独立した適用単位でパッキングを行う。

#### 例1-注射液

ロリプラム50mgをNaCl 750mgと共に蒸留水に溶かし、1N HClでpH3.7に調整し、蒸留水で100mlまで満たし、かつ0.5ml-アンプルに詰める。

#### 例2-局所適用のための溶液

ロリプラム500mg、イソプロピルミリストート2ml及びエタノール10

m l から、局所適用のための溶液を製造し、パッキングして各 2 m l の適用単位にする。

本発明による教示についての医薬品の効力は、次の薬学的検査により証明する

- 手術の際に取り出された人間の新鮮な尿管を小さい細片（約 3 × 10 mm）に切断する。次いで、これを組織細片の生存を保証する培養液の浴中に設置する。組織細片を検出機に連結することにより組織細片の長さ変化を記録でき、例えば、組織浴—培養液中に添加

された医薬品の作用を、組織細片の長さ変化（増加又は減少）に基づき検査することができる。実験開始時に、組織細片を、これに適する標準医薬品で、例えばノルアドレナリンで収縮させる。組織細片の収縮が生じた後、組織浴溶液中に特異性ホスホジエステラーゼのインヒビターを適用量を増加させながら（ $10^{-7}$  モル／1、 $10^{-6}$  モル／1、 $10^{-5}$  モル／1 等々）添加し、これにより引き起こされた弛緩を測定する。得られた結果は、本質的に、全組織に転用できる。それというのも、人間の組織を使用し、かつ検査された物質代謝過程は、全組織で迅速に進行し、従って医薬品は更に迅速に作用するからである。

図 1～図 5 は、これらの組織浴実験の結果を示す。

図 1 は、KC 1 80 m l で前収縮された人間の尿管—細片に対する、パパベリン、非特異性ホスホジエステラーゼインヒビターの累積性增加濃度での弛緩効果を示す。曲線は、各尿管—細片 3～7 の測定の平均値を示す。

図 2 は、KC 1 80 mM で前収縮された人間の尿管—細片に対する、クアジノン (Quazinon)、s P D E III のインヒビターの累積性增加濃度での弛緩効果を示す。曲線は、各尿管—細片 3～6 の測定の平均値を示す。

図 3 は、KC 1 80 mM で前収縮された人間の尿管—細片に対する、ツアブリンアスト (Zaprinast)、

s P D E V のインヒビターの累積性增加濃度での弛緩効果を示す。曲線は、各尿管—細片 3～6 の測定の平均値を示す。

図4は、KC1 80 mMで前収縮された人間の尿管一細片に対する、ロリプラム、sPDE IVのインヒビターの累積性增加濃度での弛緩効果を示す。曲線は、各尿管一細片4~7の測定の平均値を示す。

図5は、ロリプラムの腎臓-及び冠状動脈細片に対する弛緩作用の比較を示す。

図5のための実験は、尿管細片の検査と同様にして実施し、かつ尿管組織に対する特異的な弛緩作用を明白な方法で証明するが、その間、腎臓血管系は全く影響されない。

化合物が本発明による目的に好適かどうか、即ちsPDE IVのインヒビターであるかどうかの証明は、例えばガルバン等々 (Galwan et al.) 、Arch.

Pharmacol. 1990, 342, 221~227又はニコルソン (Nicholson) 、Br. J. Pharmacol. 1989, 79, 889~897に記載される公知の方法により行う。

手術で得られた新しい組織を均質化し、次いで超遠心分離する。引き続き、上澄みをピペットで採り、クロマトグラフィーにかける。次いで、70~1000 mM (ミリモル) のフラクション100から酵素製剤30 μlのバッチ各5個を製造し；フラクションの各

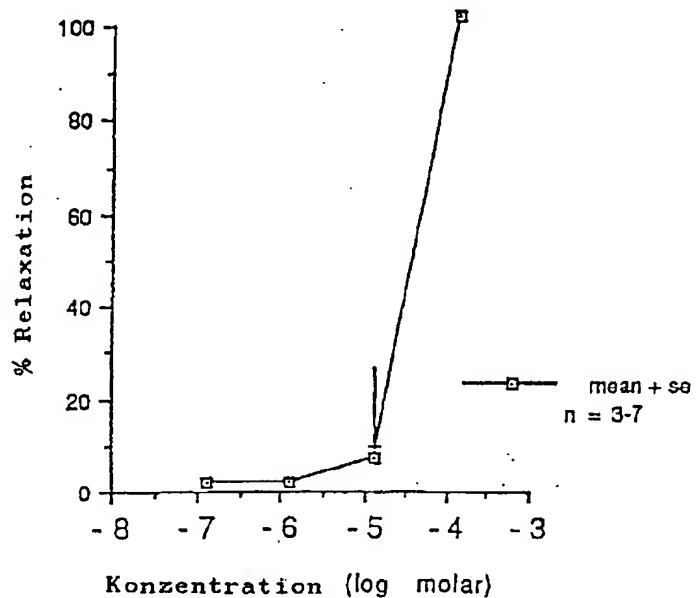
酵素製剤に、a) 放射性に標識されたcAMP、b) 放射性に標識されたcGMP、c) 放射性に標識されたcAMP+カルシウム+カルモジュリン、d) 放射性に標識されたcGMP+カルシウム+カルモジュリン又はe) 放射性に標識されたcAMP+cGMP+カルシウム+カルモジュリンを添加する。恒温保持及び反応の終了並びに新たな遠心分離の後に、試料の放射能を測定する。放射能の測定は、酵素活性 (pmol/m1 × min.) の計算を可能にする。活性曲線をプロットすると、ホスホジエステラーゼ活性が特に高いフラクションの確認ができる。各ピークのホスホジエステラーゼ活性は、5個の異なるバッチの活性に関し、異なる組成を示す。このホスホジエステラーゼ活性の特別な組成は、特異性ホスホジエステラーゼ (sPDE) に分類できる。ところで、sPDEのインヒビターは、特異性ホスホジエステラーゼを含有する、該当するピークフラクションの場合に、基質の加水分解を50%だけ阻害するために必要であるその濃度

( $I C_{50}$ ) が、他のピークフラクションの場合よりも少なくとも 20 倍小さい物質である。更に、前記のようにして、再び、酵素製剤を製造する。しかしながら、a) ~ e) による酵素バッヂの恒温保持の前に、ピークフラクションに検査すべき化合物を添加する。次いで、酵素活性の再度の測定及びプロットは、前記定義により、特異性ホスホジエステラーゼのインヒビ

ターとしての物質の確認を可能にする。

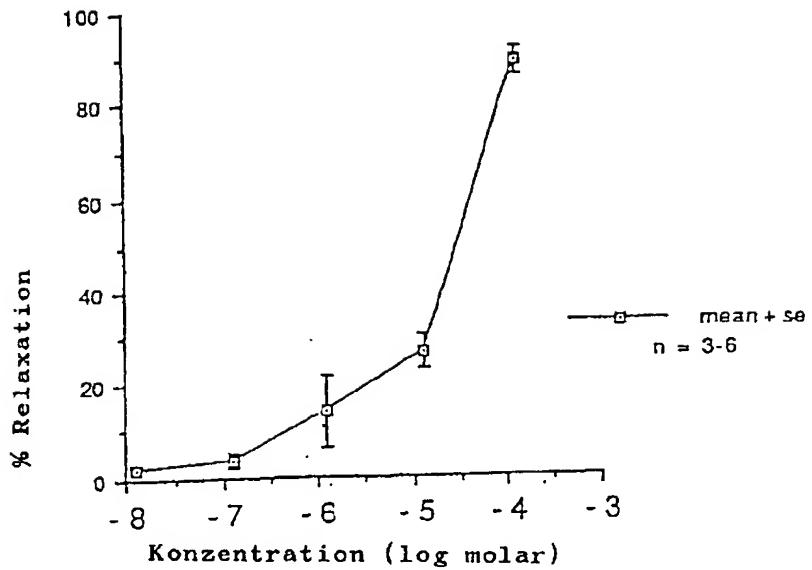
【図 1】

Fig. 1



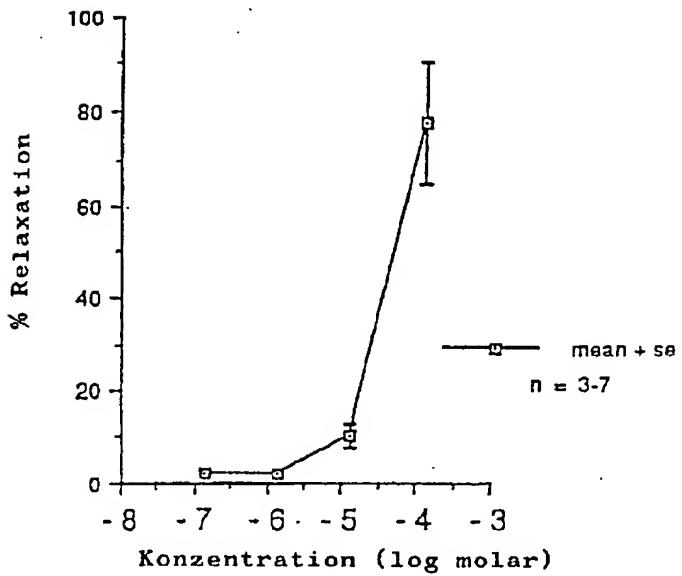
【図2】

Fig. 2



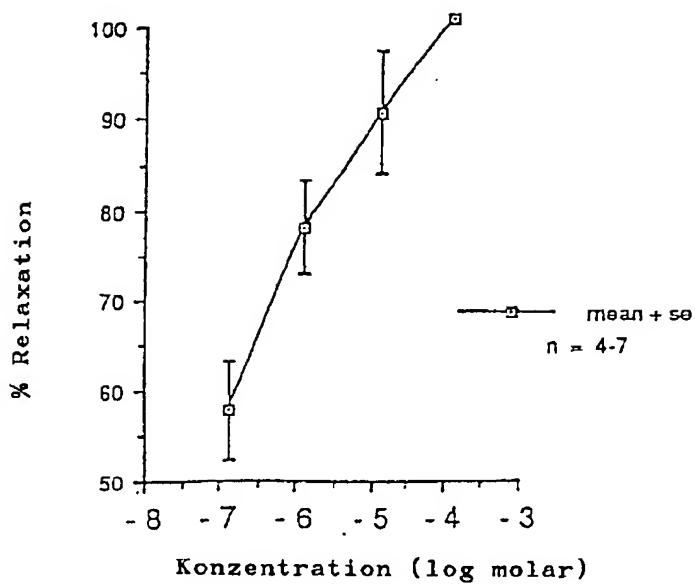
【図3】

Fig. 3



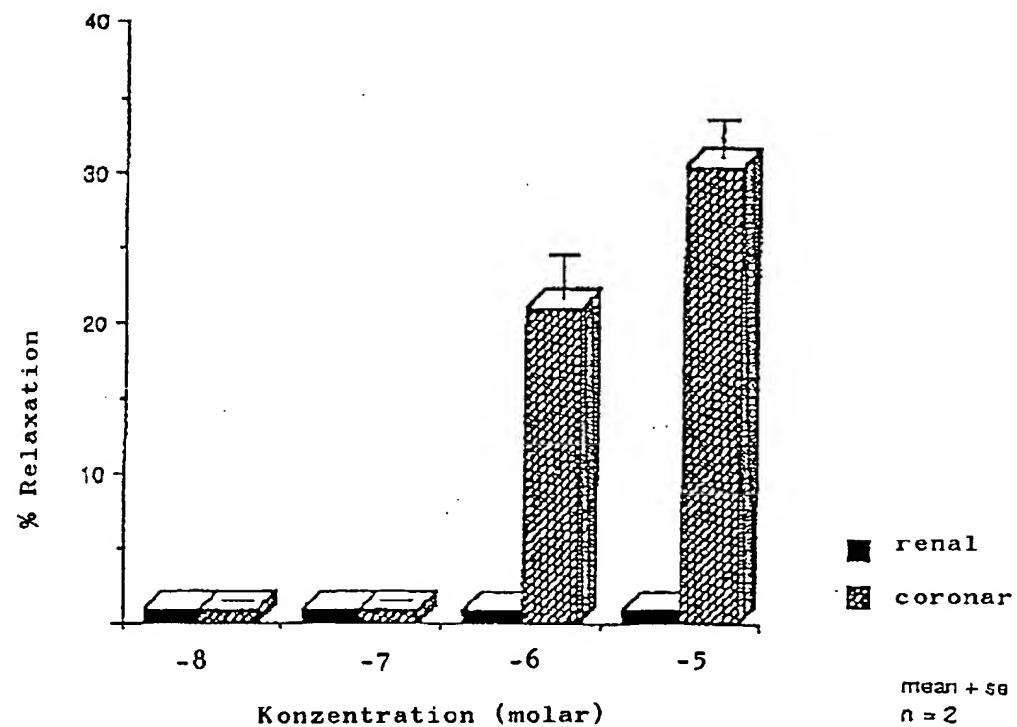
【図4】

Fig. 4



【図5】

Fig. 5



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.  
PCT/DE 93/00892

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 5 A61K31/38 A61K31/40 A61K31/415 A61K31/44 A61K31/50 A61K31/505 A61K31/52 A61K31/54		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCE vol. 12, no. 1, January 1991 pages 19 - 27 NICHOLSON, C.D. ET AL 'DIFFERENTIAL MODULATION OF TISSUE FUNCTION AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF SELECTIVE INHIBITORS OF CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE ISOENZYMES' cited in the application  see the whole document ---	5
A	-/-	1-4, 6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
10 December 1993	23.12.93	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Mair, J	

Form PCT/ISA/118 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No  
PCT/DE 93/00892

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS vol. 247, no. 2 , November 1988 pages 630 - 634 WEISS, R.M. ET AL 'INSULIN ACTIVATION OF CYCLIC AMP PHOSPHODIESTERASE IN INTACT URETERAL SEGMENTS' cited in the application	5
A	see the whole document ---	1-4,6
A	THE TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE vol. 151, no. 2 , February 1987 pages 201 - 204 MORITA, T. ET AL 'THE TIME COURSE OF CHANGES IN FORCE AND CYCLIC AMP LEVELS PRODUCED BY ISOPROTERENOL AND FORSKOLIN IN ISOLATED RABBIT DETRUSOR MUSCLE' see the whole document -----	1-6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> 識別記号 庁内整理番号 F I

A 6 1 K 31/52	A C J	9454-4C
// C 0 7 D 207/273		8217-4C
239/96		8615-4C
241/18		8615-4C
333/70		9455-4C
473/06		9360-4C

(81) 指定国 E P (A T, B E, C H, D E,  
D K, E S, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M  
C, N L, P T, S E), C A, J P, U S

(72) 発明者 マイヤー, マルクス

ドイツ連邦共和国 D—30655 ハノーバ

— シッフホルンフェルト 12

(72) 発明者 シュルツークナッペ, ペーター

ドイツ連邦共和国 D—30519 ハノーバ

— フロベーゼシュトラーセ 4

(72) 発明者 タヘル, アクマル

インドネシア ジャカルタ 12710 パン

カ▲ I I ▼/16